

訂正版

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2004 年 12 月 23 日 (23.12.2004)

PCT

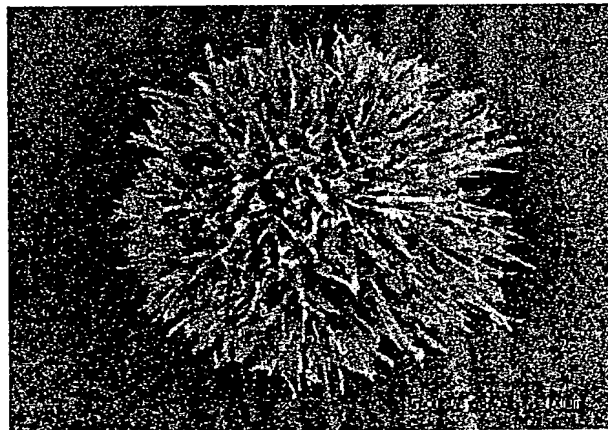
(10) 国際公開番号
WO 2004/110585 A1

- (51) 国際特許分類⁷: B01D 9/02, A61K 47/26, 47/10 (72) 発明者; および
(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/007171 (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 檀上 和英
(22) 国際出願日: 2004 年 5 月 26 日 (26.05.2004) (DANJO, Kazumi) [JP/JP]; 〒4688503 愛知県名古屋市天白区八事山 150 名城大学薬学部内 Aichi (JP).
(25) 国際出願の言語: 日本語 岡本 浩一 (OKAMOTO, Hirokazu) [JP/JP]; 〒4688503 愛知県名古屋市天白区八事山 150 名城大学薬学部内 Aichi (JP). 古館 壮義 (FURUDATE, Takeaki) [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP).
(26) 国際公開の言語: 日本語
(30) 優先権データ: 特願2003-165565 2003 年 6 月 10 日 (10.06.2003) JP (74) 代理人: 小野 信夫, 外 (ONO, Nobuo et al.); 〒1010024 東京都千代田区神田和泉町 1-13-1 水戸部ビル 4 階 Tokyo (JP).
(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 大正製薬株式会社 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 Tokyo (JP). (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,

(続葉有)

(54) Title: RADIAL SPHERICAL CRYSTALLIZATION PRODUCT, PROCESS FOR PRODUCING THE SAME AND DRY POWDER PREPARATION CONTAINING THE CRYSTALLIZATION PRODUCT

(54) 発明の名称: 放射球状晶析物およびその製造方法並びにこれを利用するドライパウダー製剤



10 μm

(57) Abstract: A radial spherical crystallization product having multiple needle-shaped portions radially extending outward from the core portion. The radial spherical crystallization product is produced by, for example, bringing a supercritical fluid mixed with a modifier according to necessity and a solution containing a sample component, which have been introduced through different flow channels, into contact with each other at the time of injection from the flow channels into a crystallization vessel. This radial spherical crystallization product can be used as a drug delivery medium or medicine for transmucous or transpulmonary administration or as a fine carrier or fine stock drug such as dry powder inhale (DPI).

(57) 要約: 例えば、異なる流路で導入された、必要に応じてモディファイアを混合した超臨界流体と、試料成分含有溶液とを、流路から晶析容器内へ噴出する際に接触せしめることにより製造される、中心部から外部へ向かって放射状に延びた複数の針状部位を有する放射球状晶析物が開示されている。この放射球状晶析物は、

(続葉有)

BEST AVAILABLE COPY

WO 2004/110585 A1



DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

(48) この訂正版の公開日:

2006 年 3 月 23 日

(15) 訂正情報:

PCTガゼット セクションIIの No.12/2006 (2006 年 3 月 23 日)を参照

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF,

明 細 書

放射球状晶析物およびその製造方法並びにこれを利用するドライパウダー製剤

技術分野

[0001] 本発明は、放射球状晶析物に関し、さらに詳しくは、超臨界流体を用いた晶析技術によって製造され、針状部位を有する放射球状晶析物に関する。得られる放射球状晶析物は経粘膜・経肺投与用の薬物送達媒体として用いることができる。

背景技術

[0002] ドライパウダー吸入剤(DPI)は、原薬粉末を吸入して投与部位の肺胞または気管支まで送達させるものであるが、そのためには原薬の粒子径を $0.5\sim 5\mu\text{m}$ にする必要がある。従来は、粉碎によって原薬を上記粒子径に調製することが多く、そのため、静電気による付着・凝集性を看過することができなくなり、吸入デバイスへの付着や粒子の凝集による二次粒子の形成等が問題となっていた。

[0003] そこで、デバイスからの放出率改善や粒子の凝集防止を目的とし、キャリアに微細な原薬を付着させる方法(キャリア法)が開発された。しかし、この方法によりキャリアは原薬をその表面に付着させた状態でデバイスに充填し、吸入を行なうと、吸気によって作り出される乱流がデバイス内に生じ、その乱流でキャリアと原薬が分離し、原薬は標的部位へ到達するが、キャリアは口腔内などに沈着してしまうことがあった。従って、この方法では一般に吸入効率(肺到達率)は30%程度と低く、標的部位以外に沈着した残りの70%程度が副作用の原因となることがあった。

[0004] ところで、近年、超臨界流体及びその利用方法について多くの文献発表が行われている(非特許文献1参照)。ここで、超臨界流体とは、臨界温度(T_c)及び臨界圧力(P_c)以上の温度及び圧力状態にある流体ということになるが、その性質としては、以下のものが知られている。

- (1) 通常の液体に比して拡散係数が大きい、粘度及び界面張力は小さい。
- (2) 理想気体と異なり圧縮性が大きい、圧力のわずかな変化によってもその流体密度は大きく変化し、溶媒化力を自在にコントロールすることができる。

一般に、超臨界流体の密度は常態下において $0.1\sim 0.9\text{g}\cdot\text{dm}^{-3}$ である。

(3) 超臨界流体の多くは大気温度・圧力下では、気体であるため、従来の液体抽出法で必須であった蒸発・濃縮工程は不要である。

(4) 超臨界流体の多くは、その不活性さと常態下における温度故に、熱的に不安定な化合物に対して非酸化性すなわち非分解性の雰囲気を形成する。

最も一般的に用いられる超臨界流体は二酸化炭素であるが、その理由は、安価であること、毒性がないこと、燃焼しないこと、臨界温度が低く、超臨界状態を得やすいことにある。

[0005] こうした物理的性質に基づいて、超臨界流体を用いて抽出及び粒子形成を行うための技術が開発され、特に粒子形成のための二つの方法が注目されている。

このうちの一つは、超臨界溶液の急速膨張法 (RESS) で、対象となる溶質を超臨界流体に溶解させた後、その超臨界流体を大気圧まで急速に膨張させることによって、粒子を晶析させる方法である (非特許文献2参照)。

[0006] もう一つは、ガス非溶解 (GAS) 再結晶法で、対象となる固体が超臨界流体または改質した超臨界流体に溶解しない場合、あるいは極めて小さな溶解度しか有していない場合には、有用である。この方法では、対象となる溶質は通常の溶媒に溶解させる。二酸化炭素その他の超臨界流体をその溶液中に導入し、その溶液の容積を急速に膨張させる。その結果、短時間の間に溶媒化力が急激に低下し、粒子の晶析化の契機を作出する (非特許文献2参照)。

[0007] しかしながら、超臨界流体による晶析技術を使って経粘膜・経肺投与用のドライパウダー製剤用キャリアを調製し、実用化した例は報告されていない。

[0008] 非特許文献1: Jasco Report 「超臨界技術 特集号」日本分光社、平成9年5月8日発行

非特許文献2: Peter York, 「Strategies for particle using supercritical fluid technologies」 Pharmaceutical Science & Technology Today, Vol.2, No.11, p.425-467, 1999年

発明の開示

発明が解決しようとする課題

- [0009] 従って本発明は、原薬を付着させたキャリアとしても、また原薬自体としても標的部位である肺、気管支等に到達させることができ、DPIなどの経粘膜・経肺投与用の薬剤あるいは薬物送達媒体として有利に用いることができる微細原薬ないしは微細キャリアの提供を課題とする。

課題を解決するための手段

- [0010] 本発明者らは、ドライパウダー吸入剤に適した微細原薬や微細キャリアを得べく鋭意検討を行った結果、超臨界流体からの結晶晶析において、その条件を調整することによって、放射状に延びた複数の針状部位を有し、しかも微細な放射球状晶析物が得られることを見出した。
- [0011] すなわち本発明の第一の態様は、中心部から外部へ向かって放射状に延びた複数の針状部位を有する放射球状晶析物である。
- [0012] また本発明の第二の態様は、モディファイアを含んでも良い超臨界流体と試料成分含有溶液とを、異なる流路で晶析容器に導き、これらを晶析容器内へ噴出させる際に接触せしめることにより製造される放射球状晶析物である。
- [0013] 更に本発明の第三の態様は、モディファイアを含んでも良い超臨界流体と試料成分含有溶液とを、異なる流路で晶析容器に導き、これらを晶析容器内へ噴出させる際に接触せしめることを特徴とする放射球状晶析物の製造方法である。
- [0014] 更にまた本発明の第四の態様は、医薬用薬物を試料成分として製造された放射球状晶析物を有効成分とするドライパウダー製剤である。
- [0015] また更に本発明の第五の態様は、製剤用キャリアを試料成分として製造された放射球状晶析物をキャリアとして含有するドライパウダー製剤である。

発明の効果

- [0016] 本発明により、従来知られていない微細な放射球状晶析物を得ることが可能となった。この放射球状晶析物は、それ自体薬物で構成される場合は、そのままDPI用原薬として、またそれが製剤用キャリアである場合は、薬物を担持したまま肺や粘膜に到達するDPIキャリアに応用可能である。

発明を実施するための最良の形態

- [0017] 本発明の放射球状晶析物は、結晶中心から外に向かって多数の針状物が伸びており、大略球形の形状となる晶析物である(図1、図2参照)。この形状は、他の表現として、球形の殻の外面が長い棘で覆われたウニのような形状である「ウニ状」や、栗の「毬(いが)状」あるいは「毬藻(マリモ)状」ともいうことができるものである。
- [0018] このような形状の晶析物は、超臨界流体中で試料成分を核として結晶が成長し、放射状に延びた複数の針状部位を形成することにより得られるものである。
- [0019] 本発明の放射球状晶析物の「針状部位」の数や形状は晶析条件等によって異なり、また、「針状」には棒状もしくは板状も含まれる。更に、本発明における「球形」には、完全な球形はもちろん、ほぼ球形であれば足り、楕円球体や扁平球体も含まれる。
- [0020] 本発明の放射球状晶析物(以下、「晶析物」という)の空気動力学径は $0.1\sim 20\mu\text{m}$ 程度である。しかし、例えば、これを経肺投与に用いる場合には、 $0.1\sim 5\mu\text{m}$ 程度に調製することが望ましく、気管支等への局所投与に用いる場合には、 $0.5\sim 20\mu\text{m}$ 程度に調製することが望ましい。
- [0021] なお、空気動力学径とは、幾何学的な長さではなく、空気の流れの場の慣性にかかわる粒子径であり、その粒度分布は、例えば、アンダーセンカスケードインパクト、マルチリキッドインピンジャー等により測定することができ、簡便な方法としては、エアロサイザーなどを使って測定することもできる。
- [0022] また、晶析物の嵩密度は 100mg/mL 以下程度であり、好ましくは $30\sim 100\text{mg/mL}$ である。
- [0023] この嵩密度は、体積既知の容器に粉体を一定方法で充填し、粒子間の空隙も含めた体積で粉体の質量を除いた値であって、例えば、 10mL のメスシリンダーに試料を静かに入れ、その試料が 10mL 充填されたときの試料の質量を測定し、その質量を 10mL で除して得られる値である。
- [0024] 本発明の上記晶析物は、例えば、異なる流路で導入された、必要に応じてモディファイアを混合した超臨界流体と、試料成分含有溶液とを、流路から晶析容器内へ噴出する際に接触せしめることにより製造される。
- [0025] 上記晶析物の製造において、「試料成分」とは、晶析の対象となる物質であって、

後記の超臨界流体または超臨界流体とモディファイアの混合液に溶解しないか、ほとんど溶解しない性質を有する物質である。この物質は、上記性質を有するものであれば特に制約はされないが、本発明の放射球状晶析物を薬剤ないしその担体として使用する場合は、薬学的に許容される有効成分、賦形剤成分あるいはこれらの混合物であることが好ましい。

[0026] 試料成分として有効成分を含有していれば調製された晶析物はそのまま経粘膜・経肺投与に利用することができる。また、賦形剤を試料成分として晶析物を調製した場合は、晶析物の針状部位に有効成分を担持させて経粘膜・経肺投与に供することもできる。なお、ドライパウダー製剤用キャリアとしての用途を考慮すれば、選択される試料成分は、生体適合性のよい物質であることが好ましく、例えば、糖又は糖アルコールが挙げられ、このうち糖としては乳糖が挙げられる。

[0027] また、本発明における「試料成分含有溶液」は、晶析の対象となる試料成分を溶解または懸濁させた溶液であって、選択される「溶媒」は晶析させる試料成分の種類に応じて決まってくる。例えば、試料成分として糖又は糖アルコールを用いた場合には、水が好ましい。この溶媒は1種であることを要せず、2種以上の溶媒の混液であってもよい。

[0028] 更に、晶析物の製造における「超臨界流体」とは、臨界圧(P_c)及び臨界温度(T_c)以上の圧力及び温度の状態にある流体を意味する。実際には、超臨界流体の圧力は $1.01 \sim 7.0P_c$ の範囲に、温度は $1.01 \sim 4.0T_c$ の範囲内にあることが多い。超臨界流体として用いられるのは、比較的低い圧力で容易に液化し、低圧・低温下において、超臨界状態に至る物質である。このような物質としては、二酸化炭素、亜硫化窒素、六フッ化硫黄、キセノン、エチレン、エタン、クロロトリフルオロメタン及びトリフルオロメタンが挙げられるが、安価であること、毒性ないこと、燃焼しないこと、臨界温度が低く、超臨界状態を得やすいこと等の理由から二酸化炭素を利用することが好ましい。

[0029] 一方、本発明に用いる「晶析容器」は、その内部が、超臨界流体として使用される気体又は液体が亜臨界又は超臨界状態の流体となる温度及び圧力に保持された容器であって、試料成分の拡散、晶析が行われるものである。

- [0030] 晶析物の製造においては、必要により超臨界流体中に「モディファイア」を混合することもできる。このモディファイアは、改質剤または補助溶媒ともいわれ、超臨界流体と混ざり合っ、臨界点またはその付近の超臨界の特性を変化させる性質を有するものである。超臨界流体の流量に対し、モディファイアの流量を変化させることによって、晶析物の形状や大きさを変わることがある。このモディファイアとしては、特に制約されるものではないが、超臨界流体が二酸化炭素、試料溶液が水の場合は、エタノール等のアルコールが例示される。
- [0031] 上記超臨界流体ないしはこれとモディファイアの混合液に対する試料成分の溶解度は小さく、この超臨界流体等は試料成分に対していわゆる貧溶媒として作用する。
- [0032] 本発明の晶析物の製造において、晶析物の形状及び大きさは、超臨界流体中に含まれるモディファイアの量に関係する場合がある。例えば、超臨界流体に二酸化炭素、モディファイアにエタノール、試料成分に乳糖、試料成分を溶解させる溶媒に水を選択した場合、超臨界流体の流量を一定にしてモディファイアの流量を増大させると、粒子径がしだいに小さくなり、エタノール流量が二酸化炭素流量の4分の1のところで、目的とする放射球状晶析物が生じる。さらにエタノール流量を増加させると、針状部位は見られなくなり、通常の再結晶体(トマホーク型)が生じるに至る(図12参照)。他の系においても、これを参考に実験的に好ましい晶析物を得ることができる。
- [0033] 次に、本発明晶析物の製造に使用する装置の一例を挙げ、説明を行う。
- [0034] 図3は、晶析物の製造に使用する装置の一例の概要を示す図面である。図中、1は恒温槽、2は晶析容器、3はノズル、4はバック・プレッシャー・レギュレーター(Back Pressure Regulator)、5は試料溶液送液ポンプ、6は超臨界流体送液ポンプ、7はモディファイア送液ポンプ、8は試料溶液容器、9は超臨界流体用媒体容器、10はモディファイア溶液容器、11はミキシングカラム(コイル)、12は廃溶媒回収容器である。また、aは試料系配管、bは超臨界流体系配管、cはモディファイア系配管、dは排出系配管である。
- [0035] 図3に示した装置で晶析物を製造するには、まず、恒温槽1で晶析容器2内の温度を超臨界流体が亜臨界または超臨界状態で存在しうる温度とする。次いで、晶析容器2内に超臨界流体を送出し、容器に設置したバック・プレッシャー・レギュレーター4

を調整して超臨界流体が亜臨界または超臨界状態で存在する圧力に保持する。超臨界流体とモディファイアを、それぞれの配管b及びcを通じてミキシングカラム11で混合し、この混合液を晶析容器2内に送出する。ここで、超臨界流体とモディファイアの流量を試料が放射球状の晶析物を形成する流量比、例えば、二酸化炭素とエタノールの場合、二酸化炭素の流量を最大に、エタノール流量をその4分の1に調整しておく。一方、試料成分を懸濁または溶解させた溶媒を、試料溶液配管aを通じて晶析容器2内に送出し、容器内に入るところに設置したノズル3aで、同じくノズル3bからの超臨界流体及びモディファイアの混合液と接触、混合させ、ミスト化した試料溶液が容器2内で試料が晶析するようにする。このとき使用するノズル3としては、V字型ノズルを使用するとよい(H. Okamoto, S. Nishida, H. Todo, Y. Sakakura, K. Iida, and K. Danjo (2003): Pulmonary gene delivery by chitosan-pDNA complex powder prepared with supercritical carbon dioxide. J. Pharm. Sci. 92(2): 371-380.参照)。晶析物を乾燥し、容器2から得られた放射球状の晶析物を回収する。

- [0036] 本発明方法により、放射球状の晶析物が得られる理由は、次のように考えられている。すなわち、「試料成分含有溶液」と「超臨界流体」または「超臨界流体とモディファイアの混合液」とは晶析容器2外では接触することなく、異なる流路を通じて晶析容器2に導入される。そして、まさに晶析容器2に入った直後に両者は接触し、その勢いによって試料成分含有溶液が細かいミストとなって晶析容器内に飛散(拡散)し、試料成分の小さな粒が核となって針状部位が成長し、球形の結晶を形成するに至ると考えられる。

実施例

- [0037] 以下に、実施例および試験例を挙げ、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれら実施例等により何ら制約されるものではない。

[0038] 実施例 1

試料溶液として乳糖水溶液、超臨界流体として二酸化炭素、モディファイアとしてエタノールを使用し、図3に示す超臨界二酸化炭素晶析装置および表1に示す使用機器を用いて、下記晶析方法により放射球状晶析物を製造し、その晶析物を評価した。

[0039] [表1]

| 使用機器 | | |
|-------------------------|--------------|----------|
| 機器名 | 型式 | メーカー |
| 粒度分布計 | | |
| Aerosizer | DSP 3225 | TSI |
| Aero-Disperser | 3230 | TSI |
| 電子化学天秤 | AX205, AT261 | メトラー・トレド |
| 超臨界二酸化炭素晶析装置(図3参照) | | |
| 試料ポンプ | PU-1580 | 日本分光 |
| エタノール送液ポンプ | PU-1580 | 日本分光 |
| 二酸化炭素送液ポンプ | SCF-Ge1 | 日本分光 |
| 恒温槽 | GC353B | G Lサイエンス |
| Back Pressure Regulator | SCF-Bpg | 日本分光 |
| SEM | S-2500 | 日立 |

[0040] [晶 析 方 法]

二酸化炭素送液ポンプの電源を入れ、ポンプが -5°C に冷却されるまで待った。冷却が終わった後、バック・プレッシャー・レギュレーターの電源を入れ、圧力・温度を設定後、二酸化炭素流路のバルブ及び二酸化炭素ポンプの元栓を開き、二酸化炭素送液のスイッチを入れて送液を開始した。圧力が設定値に達したら、エタノール(モディファイア)送液ポンプのスイッチを入れて送液を開始した。容器内の温度・圧力が定常状態に達した後、試料送液ポンプのスイッチを入れ、試料(20%乳糖水溶液)を導入し、晶析を開始した。晶析が終了した後、試料送液ポンプ及びモディファイア送液ポンプを止め、バルブを閉め、30分以上二酸化炭素を流し続けることでカラム内を乾燥させた。乾燥後、二酸化炭素送液ポンプを止め、二酸化炭素ポンプの元栓を閉めた後、バック・プレッシャー・レギュレーターの圧力を徐々に下げた。最後に排気バルブを開け、完全に容器内を常温・常圧に戻し、カラム内の晶析物を回収した。

[0041] 試験例 1

上記実施例1で得た晶析物について、空気動力学粒子径の測定およびSEMによる粒子形状の観察を行い、超臨界晶析装置の操作条件が粒子物性に及ぼす影響を調べた。

(1) 空気動力学粒子径の測定:

使用手順に従いエアロサイザー本体及び付属PCの準備を行った。分散圧を設定(

4.0psi)した後、サンプルホルダーにミクロスパーテル0.5杯程度の検体を入れて蓋を閉め、サンプルホルダー取り付け部にしっかりと固定し、空気動力学粒子径を測定した。

[0042] (2) SEMによる粒子形状の観察:

サンプル台上に両面テープを貼り、その上に晶析物を撒くことで、晶析物をサンプル台上に固定し、イオン・スパッタ (Ion Sputter) を用いPt-Pdを蒸着した後、SEMで形状を確認した。

[0043] (3) 超臨界晶析装置の操作条件が粒子物性に及ぼす影響:

(試験条件及び方法)

「二酸化炭素流量14.0mL/min、エタノール流量0.7mL/min、試料送液速度0.035mL/min、圧力16MPa、温度35℃、試料濃度(乳糖水溶液濃度)10%w/w)」という条件を基本とし、各操作条件を表2のように変化させたときの粒子形状(SEM)及び空気動力学径(エアロサイザー)を評価した。

[0044] [表2]

| 操作項目 | 条件 |
|---|---|
| CO ₂ 流量 (mL/min.) | 4.0, 6.5, 9.0, 11.5, <u>14.0</u> |
| EtOH 流量 (mL/min.) | 0, 0.175, 0.350, 0.525, <u>0.700</u> |
| 圧力 (MPa) | 8, 12, <u>16</u> , 20, 24 |
| 温度 (℃) | <u>35</u> , 40, 50, 60, 70 |
| CO ₂ 及び EtOH 流量 (mL/min.) (EtOH 流量は CO ₂ 流量の 5% に固定) | CO ₂ : 4.0, 6.5, 9.0, 11.5, <u>14.0</u> (EtOH : 0.2, 0.325, 0.45, 0.575, <u>0.7</u>) |

※ 下線の条件は基本となる条件

[0045] (結果及び考察)

各検討条件とその条件によって得られた晶析物の収率及び空気動力学径を表3にまとめた。

[0046] [表3]

晶析条件と晶析物の収率及び空気動力学 50%粒子径

| Run No. | CO ₂ 流量 (mL/min) | EtOH 流量 (mL/min) | CO ₂ と EtOH の流量比 (C/E) | 圧力 (MPa) | 温度 (℃) | 収率 (%) | 50%累積径 (μm) |
|---------|-----------------------------|------------------|-----------------------------------|----------|--------|--------|-------------|
| 1 | 14 | 0.7 | 20 | 16 | 35 | 45.6 | 55.62 |
| 2 | 4.0 | 0.7 | 5.7 | 16 | 35 | 63.4 | 18.33 |
| 3 | 6.5 | 0.7 | 9.3 | 16 | 35 | 32.2 | 38.96 |
| 4 | 9.0 | 0.7 | 12.9 | 16 | 35 | 34.7 | 53.29 |
| 5 | 11.5 | 0.7 | 16.4 | 16 | 35 | 34.2 | 58.19 |
| 6 | 14 | 0 | — | 16 | 35 | 0 | — |
| 7 | 14 | 0.175 | 80 | 16 | 35 | 4.8 | 42.07 |
| 8 | 14 | 0.350 | 40 | 16 | 35 | 13.0 | 35.13 |
| 9 | 14 | 0.525 | 26.7 | 16 | 35 | 7.8 | 51.16 |
| 10 | 14 | 0.7 | 20 | 8 | 35 | 52.4 | 32.59 |
| 11 | 14 | 0.7 | 20 | 12 | 35 | 38.9 | 59.99 |
| 12 | 14 | 0.7 | 20 | 20 | 35 | 32.2 | 42.66 |
| 13 | 14 | 0.7 | 20 | 24 | 35 | 19.0 | 51.54 |
| 14 | 14 | 0.7 | 20 | 16 | 40 | 22.1 | 60.90 |
| 15 | 14 | 0.7 | 20 | 16 | 50 | 24.9 | 70.87 |
| 16 | 14 | 0.7 | 20 | 16 | 60 | 22.7 | 97.73 |
| 17 | 14 | 0.7 | 20 | 16 | 70 | 26.1 | 53.66 |
| 18 | 4.0 | 0.200 | 20 | 16 | 35 | 0 | — |
| 19 | 6.5 | 0.325 | 20 | 16 | 35 | 12.7 | 39.59 |
| 20 | 9.0 | 0.450 | 20 | 16 | 35 | 28.8 | 45.06 |
| 21 | 11.5 | 0.575 | 20 | 16 | 35 | 35.5 | 58.05 |

[0047] また、晶析物の形状に注目すると、二酸化炭素流量以外の条件変化では、SEMによって観察された粒子はいずれも似たような形状を有していたが(図4～6参照)、二酸化炭素流量を変化させた場合のみ劇的な形状変化が認められた(図7参照)。特に二酸化炭素流量が6.5mL/min以下(エタノール流量と二酸化炭素流量の比: $C/E \leq 9.3$)では晶析物の形状変化が著しかった。粒子径もその形状変化を反映するように、二酸化炭素流量が小さいときに得られた針状結晶は粒子径が約18 μmと小さく、二酸化炭素流量が大きくなるにつれて晶析物が針状結晶から塊状の晶析物に変化し、粒子径も約58 μmと大きくなった(図7参照)。

[0048] しかし、エタノール流量と二酸化炭素流量の比(C/E)を一定(5%)にして混合溶媒の流量を変化させた場合の粒子形状変化(図8参照)は、二酸化炭素流量単独で変化させた場合と比較して小さかった。このことから、二酸化炭素流量が晶析物の形状に影響を及ぼすというよりは、エタノール流量と二酸化炭素流量の比(C/E)が大きく影響していることが示された。

[0049] もっとも、エタノール流量のみを変化させたときには、 C/E の値が変化しているにも

関わらず、それほど大きな形状の変化は認められなかった。すなわち、 $C/E \geq 26.7$ の範囲では、粒子形状に影響を与えないことがわかった。

[0050] 以上の事実を総合考慮すると、少なくとも $C/E \leq 9.3$ のときに晶析物の形状が大きく変化することがわかった。

[0051] 試験例 2

上記実施例1を基に、放射球状晶析物を得るための晶析条件を検討した。

[0052] (試験条件及び方法)

検討中に得られた放射球状晶析物の空気動力学径を減少させるために、晶析条件検討を行った。実験は、「二酸化炭素流量14.0mL/min、エタノール流量3.5mL/min、試料送液速度0.035mL/min、圧力25MPa、温度35℃、試料濃度(乳糖水溶液濃度)20%w/w」という条件を基本とし、各操作条件を表4のように変化させたときの粒子形状(SEM)及び空気動力学径(エアロサイザー)を評価した。ただし、エタノール流量を変化させる実験時のみ、試料濃度10%w/w、圧力30MPaの条件を基本として実験を行った。

[0053] [表4]

放射球状晶析物の晶析検討条件

| 操作条件 | 条件 |
|--------------------|------------------------------------|
| EtOH 流量 (mL/min.)* | 1.4, 2.1, 2.8, <u>3.5</u> , 4.2 |
| 試料送液速度(mL/min.) | 0.010, 0.020, <u>0.035</u> , 0.050 |
| 圧力 (MPa) | 10, 15, 20, <u>25</u> |
| 温度 (℃) | <u>35</u> , 50, 60, 70 |

* EtOH を変化させた実験のときのみ圧力を 30MPa で行った。

※ 下線の条件は基本となる条件 (CO₂ 流量は何れも 14mL/min)

[0054] (結果及び考察)

各検討条件とその条件によって得られた晶析物の収率及び空気動力学径を表5にまとめた。

[0055] [表5]

放射球状晶析物の晶析条件と晶析物の収率及び
空気動力学的50%粒子径

| Run No. | EtOH 流量 (mL/min) | CO ₂ と EtOH の 流量比 (C/E) | 試料溶液流量 (mL/min) | 圧力 (MPa) | 温度 (°C) | 収率 (%) | 50%累積径 (μm) |
|---------|------------------|------------------------------------|-----------------|----------|---------|--------|-------------|
| 22 | 3.5 | 4 | 0.020 | 25 | 35 | 77.8 | 6.65 |
| 23* | 1.4 | 10 | 0.035 | 30 | 35 | 80.3 | 18.00 |
| 24* | 2.1 | 6.7 | 0.035 | 30 | 35 | 86.9 | 12.06 |
| 25* | 2.8 | 5 | 0.035 | 30 | 35 | 81.1 | 8.91 |
| 26* | 3.5 | 4 | 0.035 | 30 | 35 | 73.9 | 8.26 |
| 27* | 4.2 | 3.3 | 0.035 | 30 | 35 | 94.1 | 33.72 |
| 28 | 3.5 | 4 | 0.010 | 25 | 35 | 60.1 | 7.30 |
| 29 | 3.5 | 4 | 0.035 | 25 | 35 | 78.1 | 7.07 |
| 30 | 3.5 | 4 | 0.050 | 25 | 35 | 75.5 | 7.03 |
| 31 | 3.5 | 4 | 0.020 | 10 | 35 | 74.2 | 7.29 |
| 32 | 3.5 | 4 | 0.020 | 15 | 35 | 56.9 | 7.62 |
| 33 | 3.5 | 4 | 0.020 | 20 | 35 | 62.5 | 8.45 |
| 34 | 3.5 | 4 | 0.020 | 25 | 50 | 66.9 | 5.24 |
| 35 | 3.5 | 4 | 0.020 | 25 | 60 | 65.3 | 6.96 |
| 36 | 3.5 | 4 | 0.020 | 25 | 70 | 64.5 | 13.76 |

* 本実験のときのみ試料濃度 10% w/w, 試料溶液流量 0.035mL/min, 圧力 30MPa で実験を行った。

- [0056] 一方、晶析物の形状に着目すると、エタノール流量以外の条件変化では、いずれも放射球状晶析物が得られ、劇的な形状変化は認められなかった(図9-11参照)。
- [0057] これに対し、エタノール流量を変化させた場合には、エタノール流量が大きくなるにつれて針状結晶集合体→針状晶析物→放射球状晶析物→トマホーク状と放射球状の混合晶析物というように劇的な形状変化が認められた(図12参照)。粒子径に関しては、形状と同様、エタノール流量変化で約7-34 μmの範囲で大きな粒子形状変化が認められた。温度変化に対しては、多少の粒子径変化が認められたが、形状変化はそれほど認められなかった。そのため、エタノール流量変化ほどの粒子径変化は認められず、約5-14 μmの範囲の粒子径変化であった。他の晶析条件に関しては、形状の変化がほとんど認められなかったことから、粒子径も6-8 μm付近とほとんど変化はなかった。
- [0058] 以上より、エタノール流量変化によって劇的な形状変化が認められたことから、上記試験例1で考察したように、晶析物の形状変化はエタノール流量と二酸化炭素流量の比(C/E)に大きく依拠していることが確認された。空気動力学50%累積径は、Run No.34において最小で、5.2 μmであった。
- [0059] [晶析条件と形状]

以上、実験例1及び実験例2より、温度、圧力の違いによらず、エタノール流量と二酸化炭素流量の比(C/E)で晶析物の形状がおおよそ決まってくることがわかった。C/Eの関係を図13に示す。放射球状晶析物に関しては、C/Eが4のときに調製可能であることがわかった。

[0060] 乳糖を試料として、超臨界二酸化炭素晶析の操作条件変化が晶析粒子物性に及ぼす影響を検討した結果、エタノール流量と二酸化炭素流量の比(C/E)が、粒子形状及び粒子径に大きく影響することがわかった。

[0061] また、放射球状晶析物を薬物を担持させたまま肺に到達するDPIキャリアとして応用するために、粒子径を小さくするための晶析条件検討を行ったが、空気動力学50%累積径が $5.2\mu\text{m}$ の晶析物が得られている。

[0062] 実施例 2

DPI製剤:

下記のようにして、サルブタモール硫酸塩のDPI製剤を調製し、そのイン・ビトロ(In vitro)吸入特性を評価した。比較品としては、市販の乳糖を用いて製造したDPIを用いた。この結果を表6に示す。

[0063] (製造方法)

250Mで篩過したサルブタモール硫酸塩と、同じく250Mで篩過した放射球状晶析物(表5に記載した Run No.22 のもの)を3:7の割合で混合し、本発明製剤を得た(本発明製剤1)。この製剤は、測定6回の定量の結果、含量 29.2%、RSD 3.6%という良好な混合均一性を有するものであった。なお比較品としては、250Mで篩過したサルブタモール硫酸塩と、同じく250Mで篩過した市販乳糖LH200(Borculo-Domo社製)を3:7の割合で混合したものを使用した(比較製剤1)。このものは、測定6回の定量の結果、含量 28.8%、RSD 1.6%という良好な混合均一性を有する製剤であった。

[0064] (吸入特性評価試験)

本発明製剤1および比較製剤1の各3mgをゼラチンカプセルに充填した。吸入用デバイスとしてイーヘラーを用いた。マウスピースを介してアンダーセンカスケードインパクト(ACI)にイーヘラーを装着し、真空ポンプにより $40.0\text{L}/\text{min}$ で6秒間吸

引した。1回の測定あたり2回噴霧(3mgカプセル×2)を行った。吸引後、ステージ(Stage)0〜7及びスロート(Throat)、デバイスの各フラクションに沈着した試料を溶媒でメスフラスコ内に洗いこみ、これを試料溶液とした。HPLC法により、各フラクションに沈着した製剤中のサルブタモール硫酸塩を定量し、カプセル充填量に対する肺到達率を求めた。各製剤ともに測定を2回行った。結果を表6に示す。

[0065] [表6]

| | n | カプセル充填量に対する肺到達率(%) | |
|---------|---|--------------------|------|
| | | 平均値 | |
| 本発明製剤 1 | 1 | 35.5 | 33.9 |
| | 2 | 32.3 | |
| 比較製剤 1 | 1 | 9.9 | 10.4 |
| | 2 | 10.8 | |

[0066] 実施例 3

試料溶液として20%サルブタモール硫酸塩水溶液、超臨界流体として二酸化炭素、モディファイアとしてエタノールを使用し、図3に示す超臨界二酸化炭素晶析装置を用い、下記の晶析方法で放射球状晶析物を製造した。また得られた晶析物は下記方法で評価を行った。なお、製造および評価で使用した機器は実施例1の表1と同様である。

[0067] < 晶析方法 >

試料溶液を20%サルブタモール硫酸塩水溶液とする以外は、実施例1と同様にし、白色粉体として当該物質の放射球状晶析物を製造した。なお、晶析条件は、表7の通りである。

[0068] [表7]

| 操作項目 | 条件 |
|-----------------------------|-------|
| CO ₂ 流量 (mL/min) | 14 |
| EtOH 流量 (mL/min) | 2.8 |
| 試料溶液流量 (mL/min) | 0.020 |
| 圧力 (MPa) | 25 |
| 温度 (℃) | 35 |

[0069] <晶析物の評価>

試験例1(2)と同様にして、SEMによる粒子形状を観察した。この結果を図14に示す。

産業上の利用可能性

[0070] かくして得られる本発明の放射球状晶析物は、種々の用途での使用が考えられるが、その一つの例として、DPI製剤等の医薬としての利用を挙げることができる。すなわち、薬物を本発明に従った放射球状晶析物とすることにより、これを吸入等の手段で投与部位の肺胞または気管支まで送達することが可能となる。

[0071] また、製剤用キャリアを本発明に従って放射球状晶析物とすることにより、従来のDPIキャリアより高い薬物含有量、例えば、30%ないしそれ以上の含有量が得られ、優れたインビトロ吸入特性を得ることができる。

図面の簡単な説明

[0072] [図1]放射球状晶析物(乳糖)の電子顕微鏡写真である。

[図2]放射球状晶析物(乳糖)の電子顕微鏡写真である。

[図3]超臨界流体晶析装置の概略図である。

[図4]エタノール流量が粒子径及び形状変化に及ぼす影響を示すグラフである。

[図5]圧力が粒子径及び形状変化に及ぼす影響を示すグラフである。

[図6]温度が粒子径及び形状変化に及ぼす影響を示すグラフである。

[図7]二酸化炭素流量が粒子径及び形状変化に及ぼす影響を示すグラフである。

[図8]エタノール流量と二酸化炭素流量の比(5%)が粒子径及び形状変化に及ぼす影響を示すグラフである。

[図9]試料溶液流量が粒子径及び形状変化に及ぼす影響を示すグラフである。

[図10]圧力が粒子径及び形状変化に及ぼす影響を示すグラフである。

[図11]温度が粒子径及び形状変化に及ぼす影響を示すグラフである。

[図12]エタノール流量が粒子径及び形状変化に及ぼす影響を示すグラフである。

[図13]晶析物の粒子形状とエタノール流量及び二酸化炭素流量の比(C/E)との関係を示す模式図である。

[図14]放射球状晶析物(サルブタモール硫酸塩)の電子顕微鏡写真である。

符号の説明

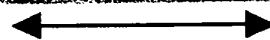
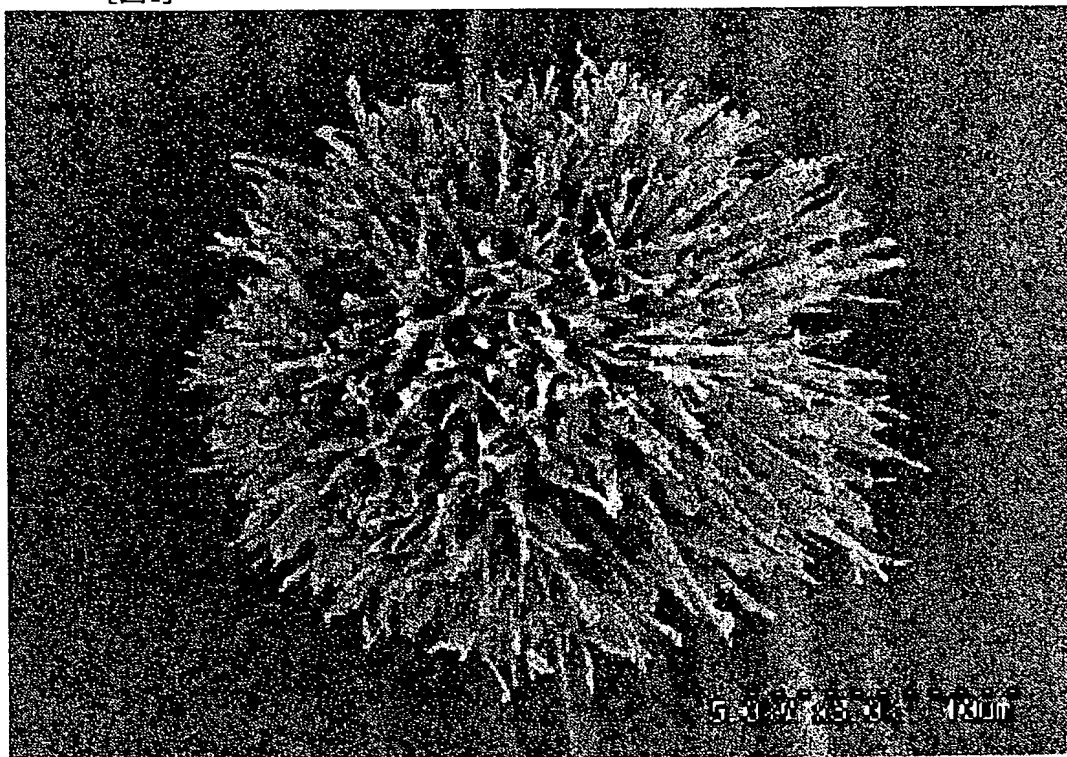
- [0073] 1 …… 恒温槽
 2 …… 晶析容器
 3 …… ノズル
 4 …… バック・プレッシャー・レギュレーター
 5 …… 試料溶液送液ポンプ
 6 …… 超臨界流体送液ポンプ
 7 …… モディファイア送液ポンプ
 8 …… 試料溶液容器
 9 …… 超臨界流体用媒体容器
 10 …… モディファイア溶液容器
 11 …… ミキシングカラム(コイル)
 12 …… 廃溶媒回収容器
 a …… 試料系配管
 b …… 超臨界流体系配管
 c …… モディファイア系配管
 d …… 排出系配管

請求の範囲

- [1] 中心部から外部へ向かって放射状に延びた複数の針状部位を有する放射球状晶析物。
 - [2] 空気動力学径が $0.1\sim 20\mu\text{m}$ である請求項1記載の放射球状晶析物。
 - [3] 嵩密度が 100mg/mL 以下である請求項1又は2記載の放射球状晶析物。
 - [4] モディファイアを含んでも良い超臨界流体と試料成分含有溶液とを、異なる流路で晶析容器に導き、これらを晶析容器内へ噴出させる際に接触せしめることにより製造される放射球状晶析物。
 - [5] 超臨界流体またはこれとモディファイアの混合物が試料成分に対して貧溶媒である請求項4記載の放射球状晶析物。
 - [6] 試料成分が医薬用薬物である請求項4又は5記載の放射球状晶析物。
 - [7] 試料成分が製剤用キャリアである請求項4又は5記載の放射球状晶析物。
 - [8] 製剤用キャリアが糖又は糖アルコールである請求項7記載の放射球状晶析物。
 - [9] 超臨界流体が二酸化炭素である請求項4ないし8の何れかの項記載の放射球状晶析物。
 - [10] モディファイアがエタノールである請求項4ないし9の何れかの項記載の放射球状晶析物。
 - [11] ドライパウダー製剤用原薬である請求項1～10の何れか1項に記載の放射球状晶析物。
 - [12] ドライパウダー製剤用キャリアである請求項1～10の何れか1項に記載の放射球状晶析物。
 - [13] モディファイアを含んでも良い超臨界流体と試料成分含有溶液とを、異なる流路で晶析容器に導き、これらを晶析容器内へ噴出させる際に接触せしめることを特徴とする放射球状晶析物の製造方法。
 - [14] 超臨界流体またはこれとモディファイアの混合物が試料成分に対して貧溶媒である請求項13記載の放射球状晶析物の製造方法。
 - [15] 試料成分が医薬用薬物である請求項13又は14記載の放射球状晶析物の製造方法。
- 。

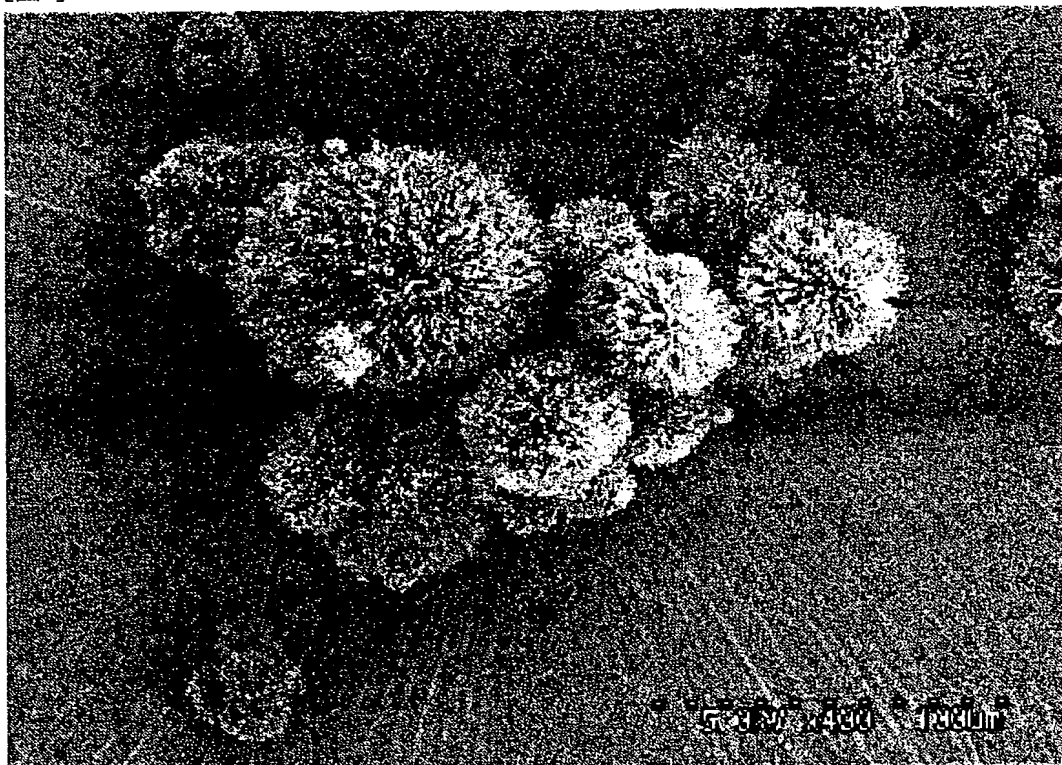
- [16] 試料成分が製剤用キャリアである請求項13又は14記載の放射球状晶析物の製造方法。
- [17] 製剤用キャリアが糖又は糖アルコールである請求項16記載の放射球状晶析物の製造方法。
- [18] 超臨界流体が二酸化炭素である請求項13ないし17の何れかの項記載の放射球状晶析物の製造方法。
- [19] モディファイアがエタノールである請求項13ないし18の何れかの項記載の放射球状晶析物の製造方法。
- [20] 請求項6記載の放射球状晶析物を有効成分とするドライパウダー製剤。
- [21] 請求項7又は8記載の放射球状晶析物をキャリアとして含有するドライパウダー製剤。
。

[図1]



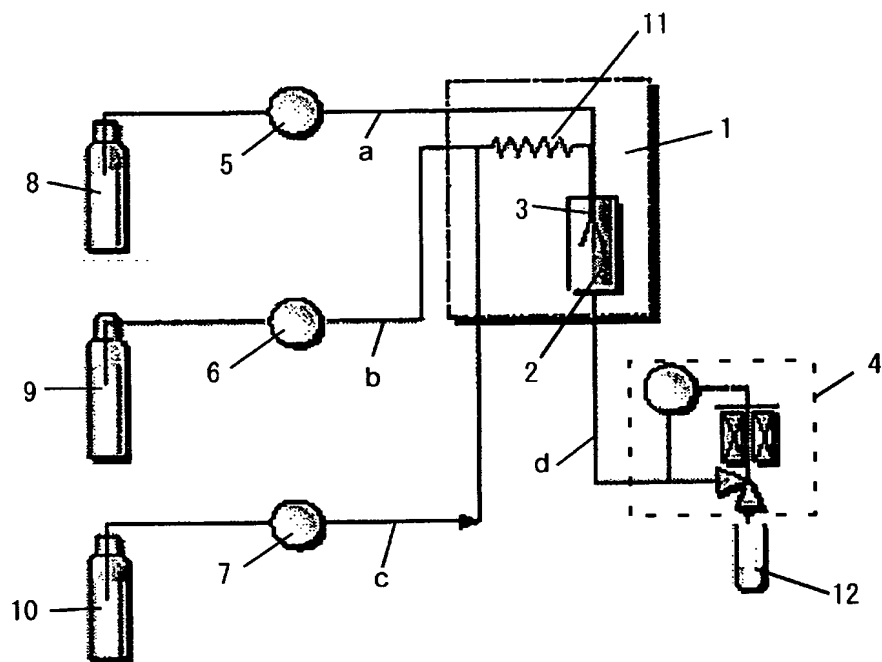
10 μm

[図2]

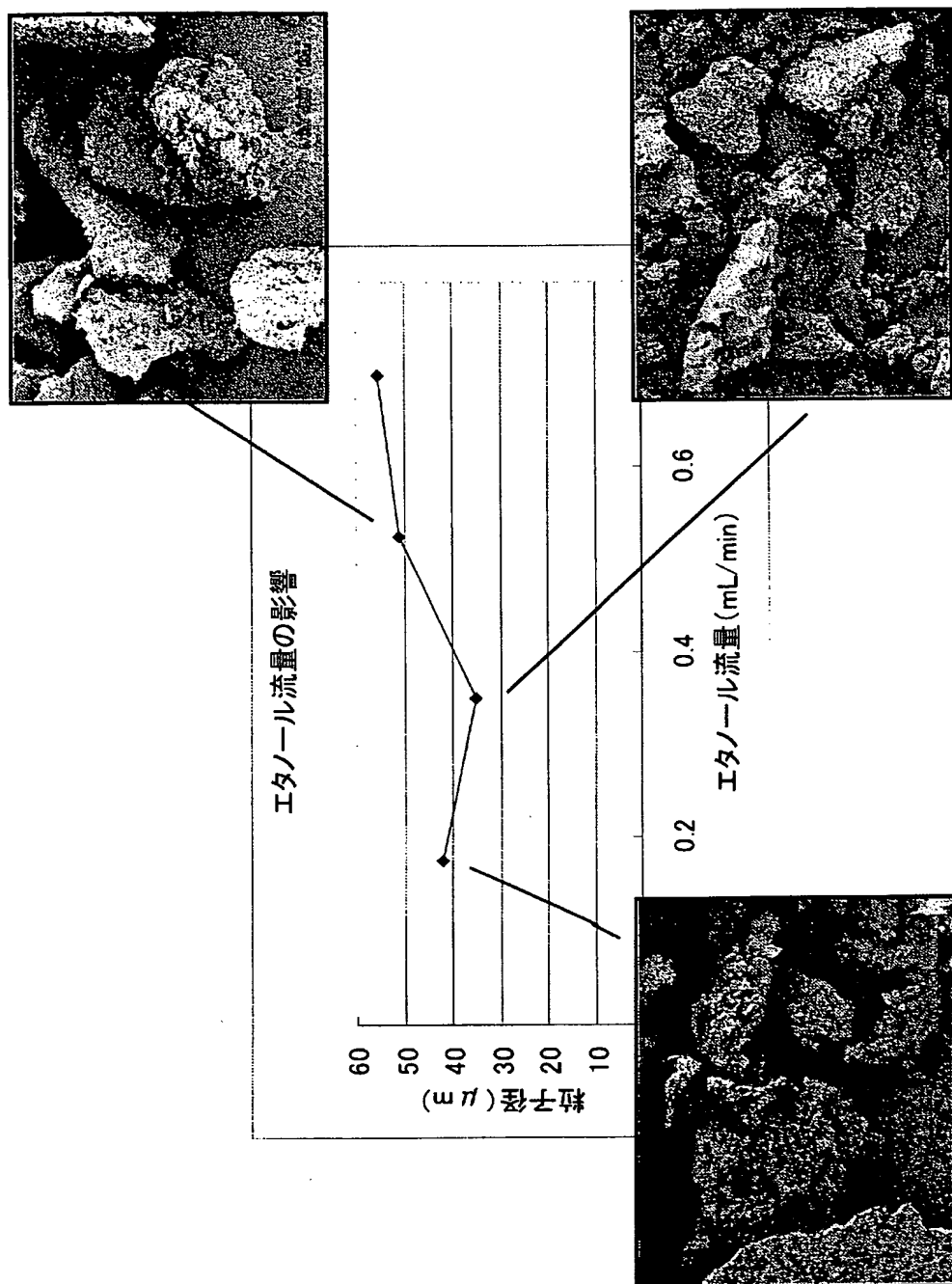


100 μ m

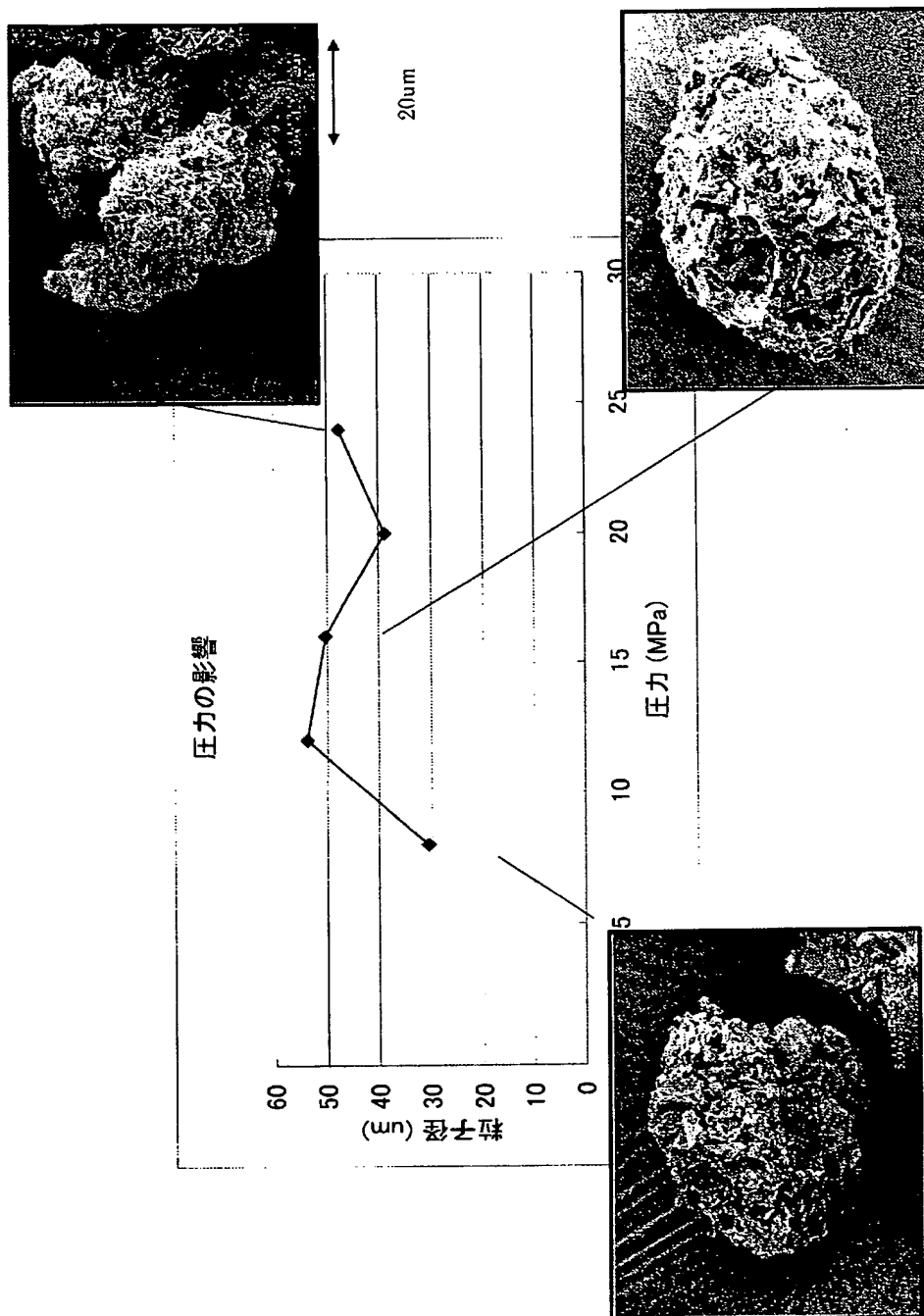
[図3]



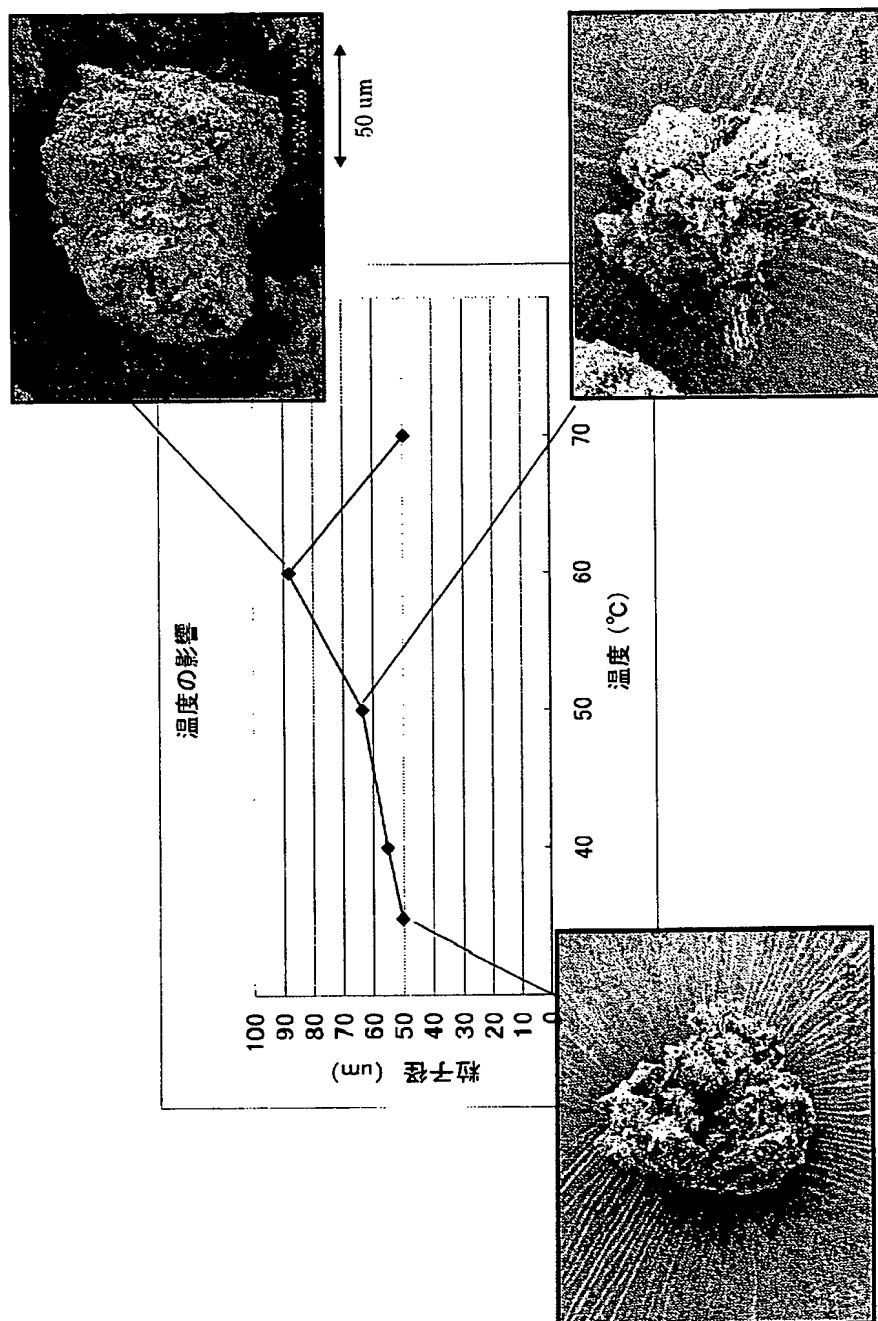
[図4]



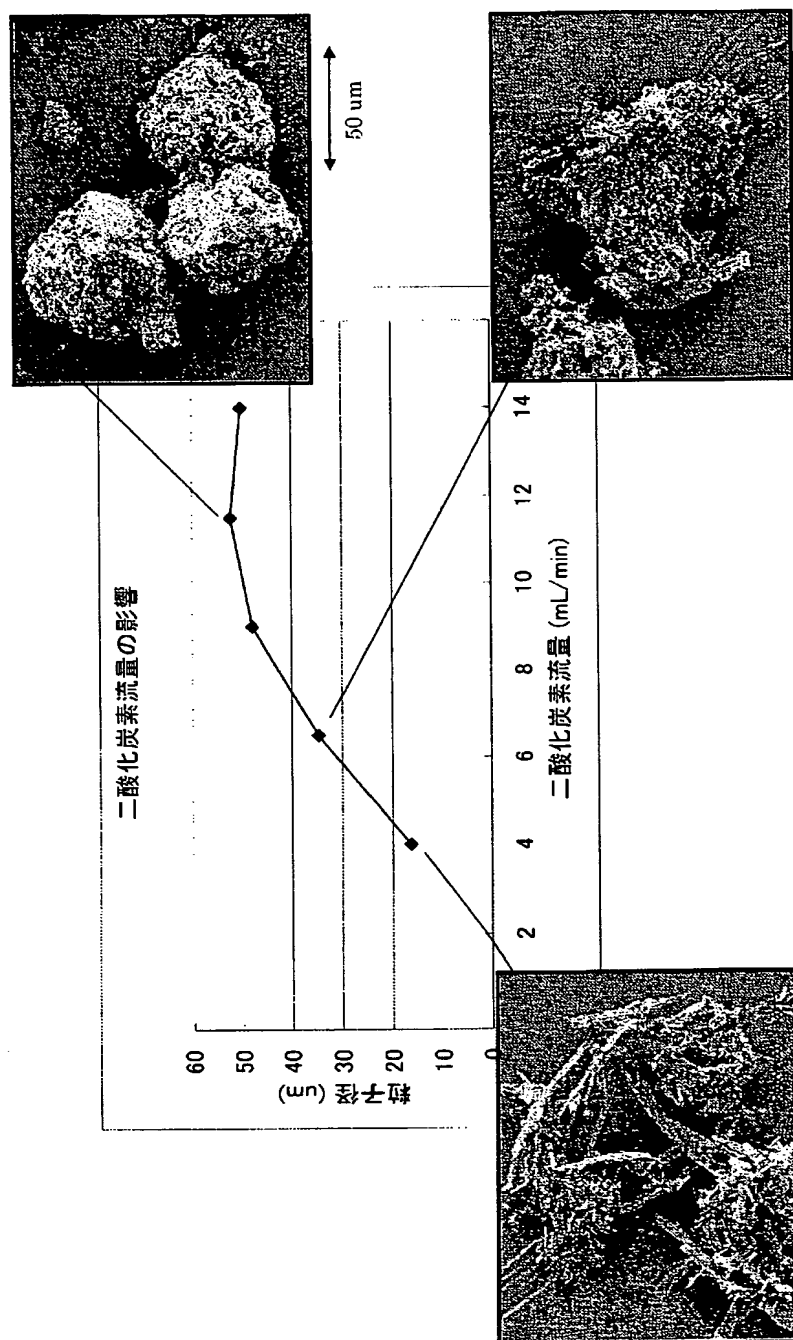
[図5]



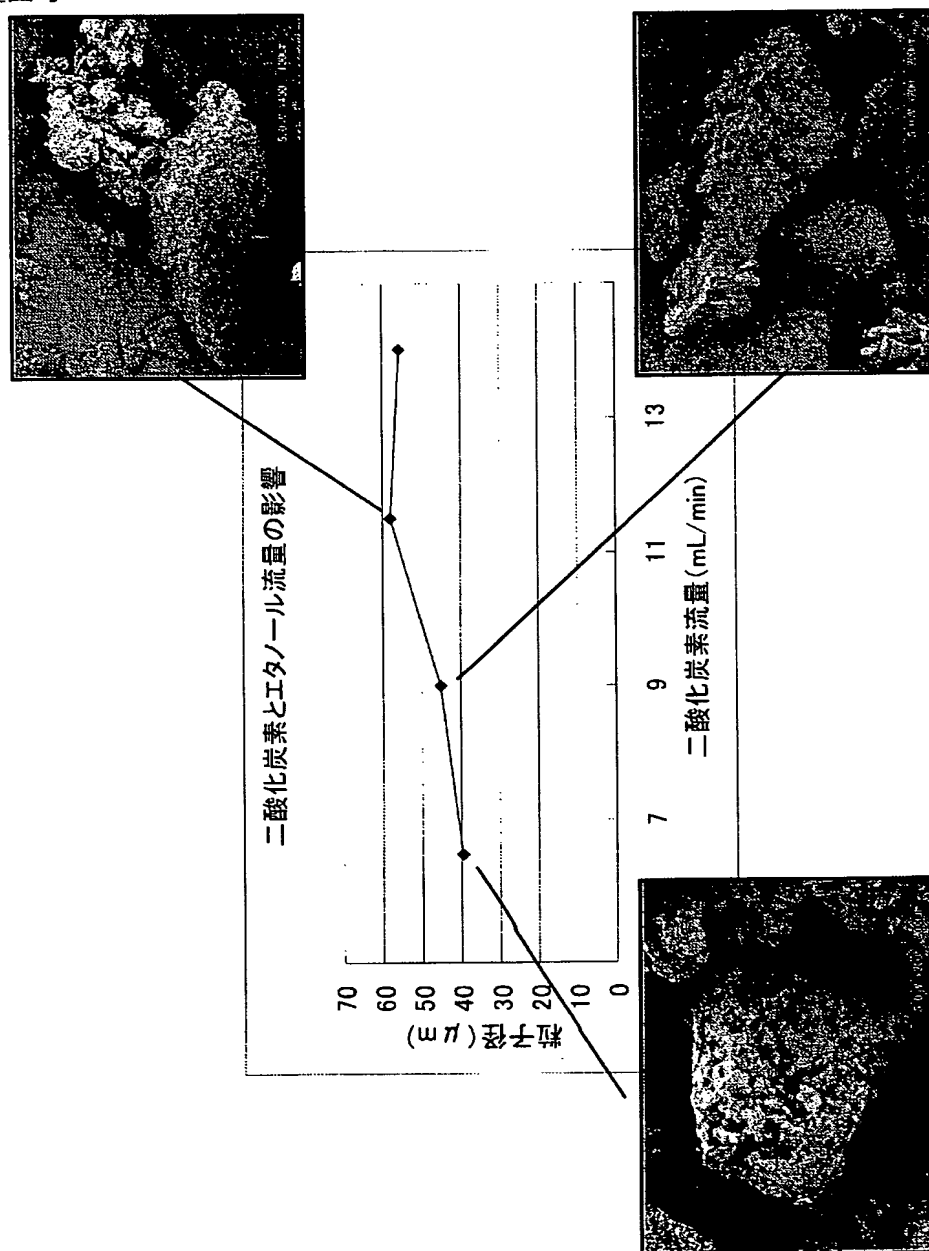
[図6]



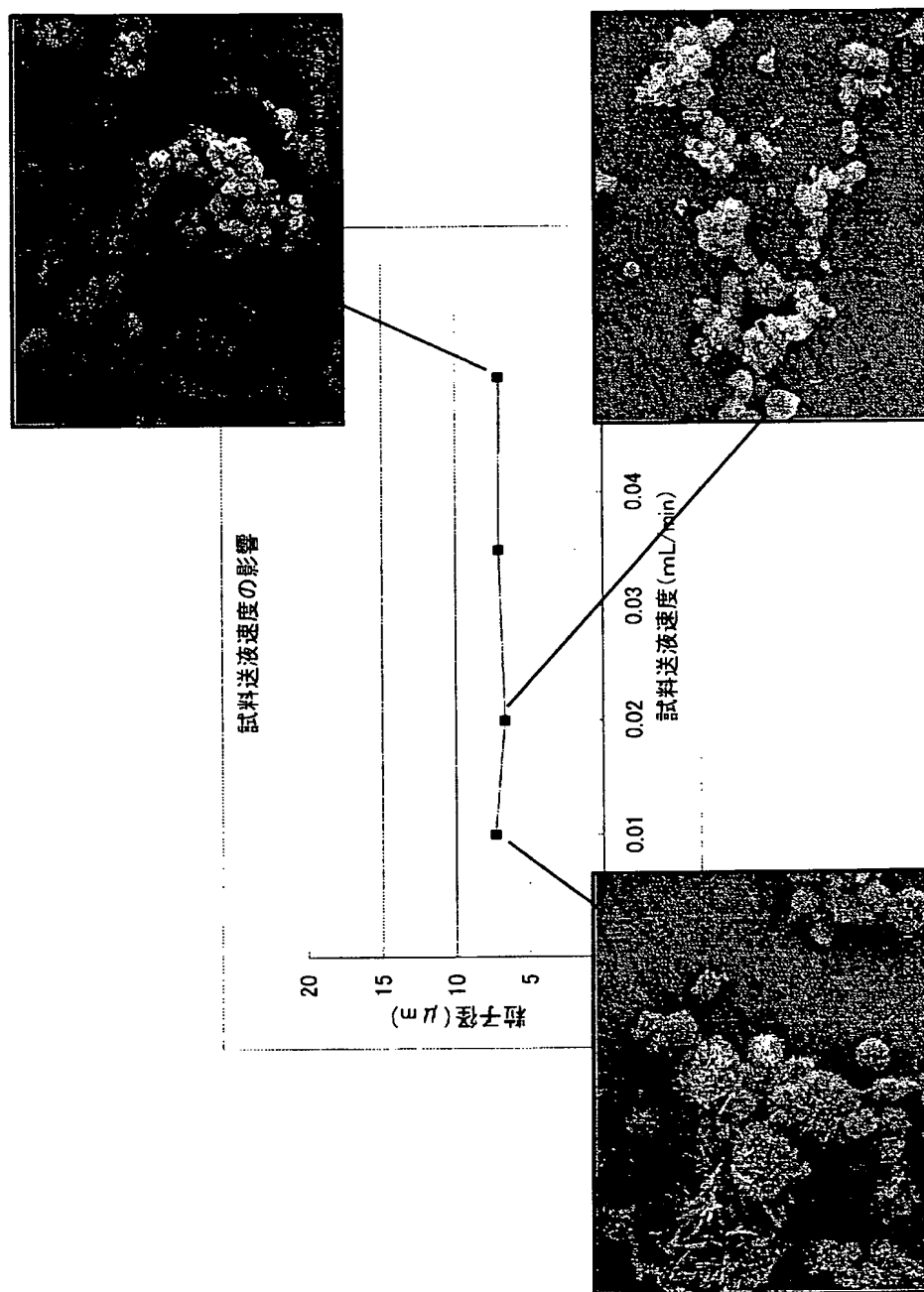
[図7]



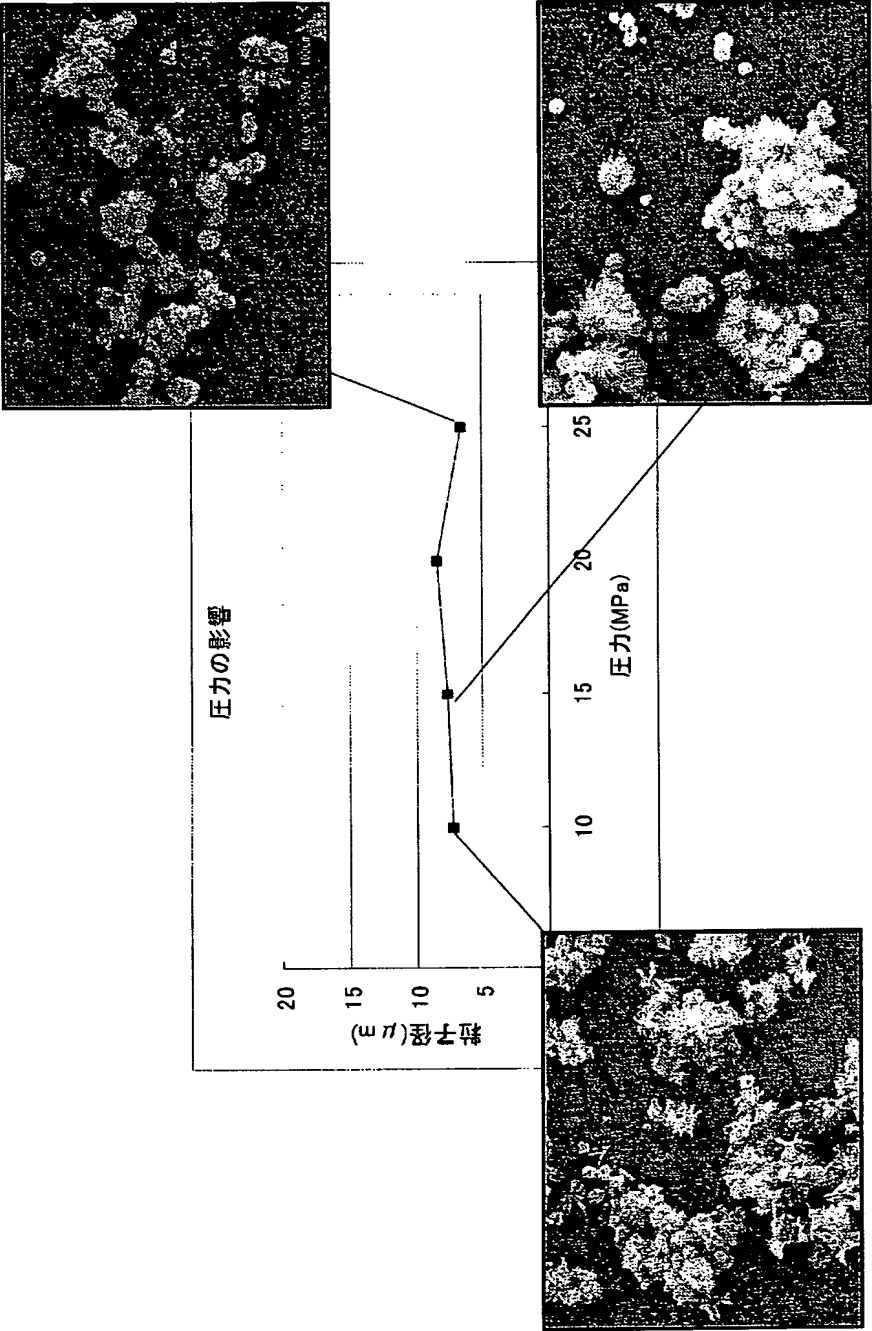
[図8]



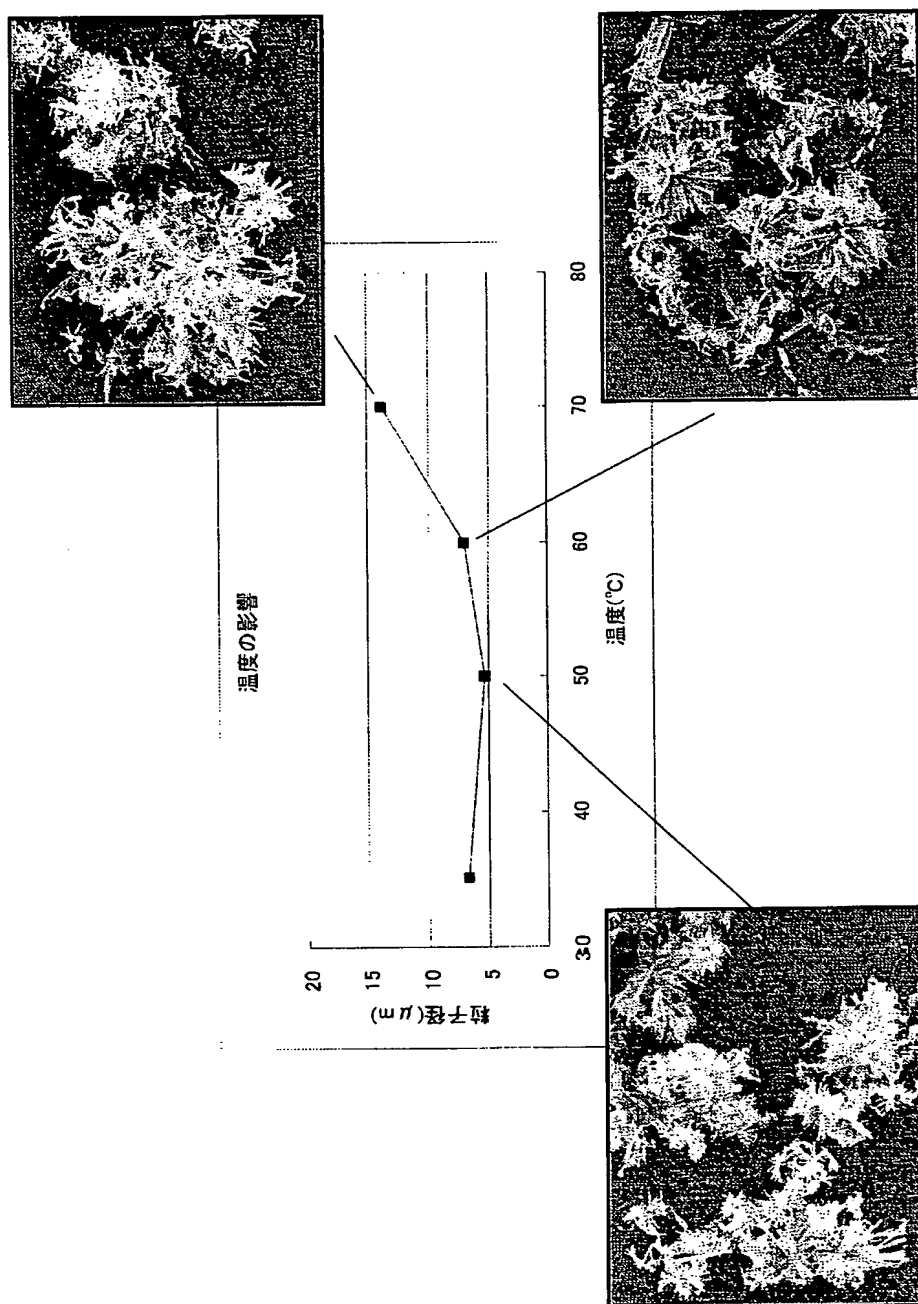
[図9]



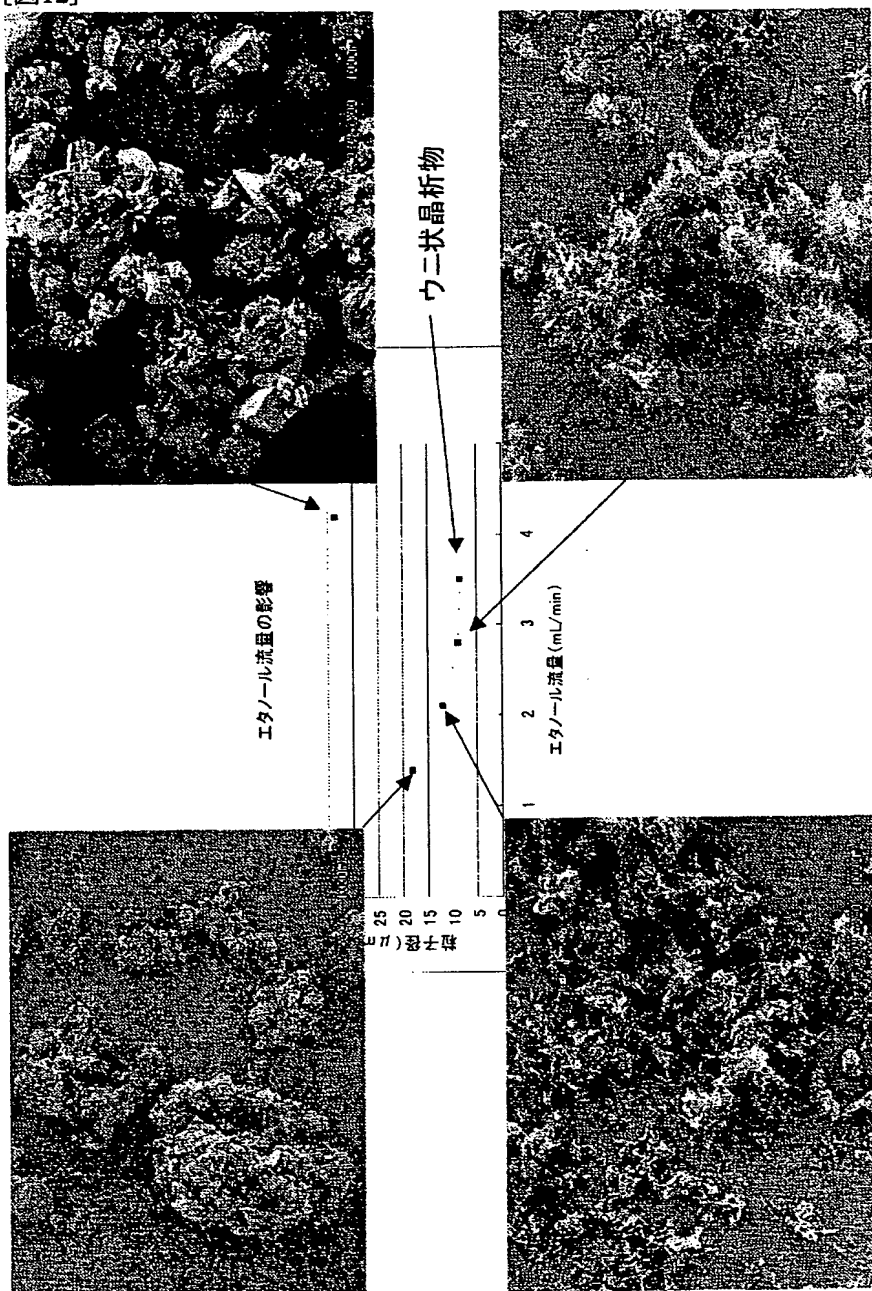
[図10]



[図11]



[図12]

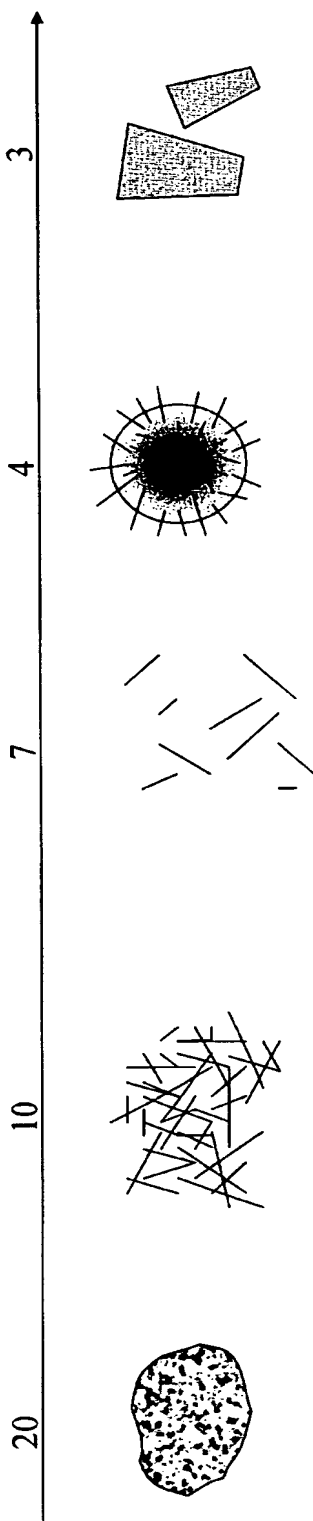


[図13]

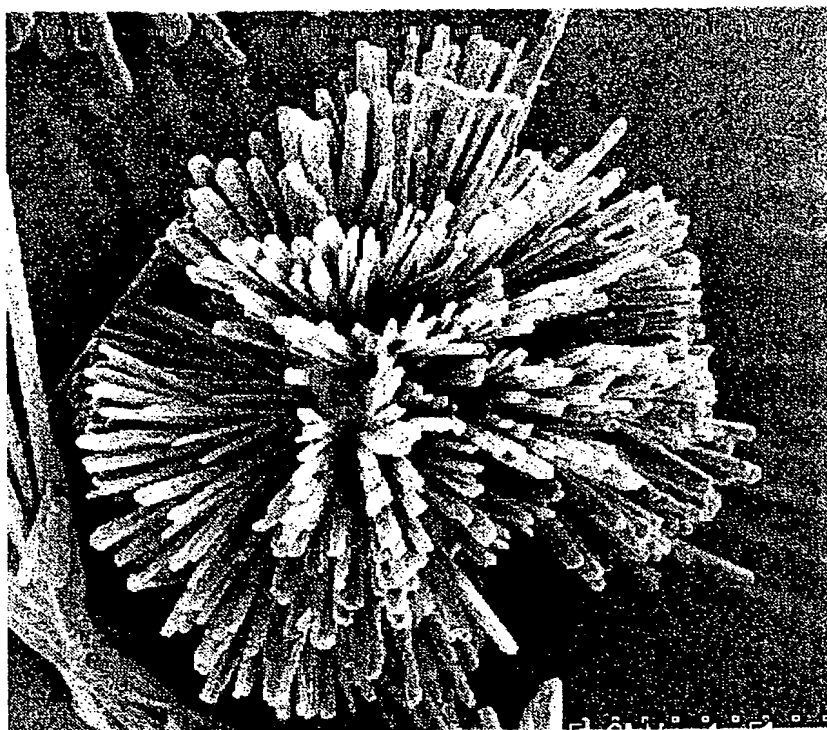
製造至適条件



二酸化炭素流量とエタノール流量の比 $\text{CO}_2 / \text{EtOH} (\text{C/E})$



[図14]



←→
× 1.5k 20 μm

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/007171

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ B01D9/02, A61K47/26, A61K47/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ B01D9/02, A61K47/26, A61K47/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

| | | | |
|---------------------------|-----------|----------------------------|-----------|
| Jitsuyo Shinan Koho | 1926-1996 | Toroku Jitsuyo Shinan Koho | 1994-2004 |
| Kokai Jitsuyo Shinan Koho | 1971-2004 | Jitsuyo Shinan Toroku Koho | 1996-2004 |

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| A | JP 4-500925 A (The Upjohn Co.), 20 February, 1992 (20.02.92), Page 6, upper right column, 4th line from the bottom to page 9, upper left column, 5th line from the bottom & WO 1990/003782 A2 & US 5707634 A | 1-21 |
| A | JP 2003-10672 A (Japan Science and Technology Corp.), 14 January, 2003 (14.01.03), Par. Nos. [0007] to [0011] (Family: none) | 1-21 |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
20 August, 2004 (20.08.04)

Date of mailing of the international search report
07 September, 2004 (07.09.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/007171

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| A | JP 2002-515324 A (Bradford Particle Design PLC.), 08 May, 2002 (08.05.02), Par. Nos. [0011] to [0017] & GB 9810559 A & US 6576262 A & WO 1999/059710 A1 | 1-21 |
| A | JP 11-503448 A (Astra Zeneca AB.), 26 March, 1999 (26.03.99), Page 6, 9th line from the bottom to page 9, line 2 & WO 1996/032095 A1 & US 6221398 A | 1-21 |

| | | |
|---|--|------------------|
| A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. 7 B01D 9/02, A61K 47/26, A61K 47/10 | | |
| B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. 7 B01D 9/02, A61K 47/26, A61K 47/10 | | |
| 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1926-1996 日本国公開実用新案公報 1971-2004 日本国登録実用新案公報 1994-2004 日本国実用新案登録公報 1996-2004 | | |
| 国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) | | |
| C. 関連すると認められる文献 | | |
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| A | JP 4-500925 A (ジ・アップジョン・カンパニー) 1992. 02. 20, 第6頁右上欄下4行-第9頁左上欄下5行 & WO 1990/003782 A2 & US 5707634 A | 1-21 |
| A | JP 2003-10672 A (科学技術振興事業団) 2003. 01. 14, 段落【0007】-【0011】 (ファミリーなし) | 1-21 |
| <input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。 | | |
| * 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願 の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献 | | |
| 国際調査を完了した日 20. 08. 2004 | 国際調査報告の発送日 07. 9. 2004 | |
| 国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号 | 特許庁審査官 (権限のある職員) 服部 智 | 4Q 8822 |
| 電話番号 03-3581-1101 内線 3468 | | |

| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | |
|-----------------------|--|------------------|
| 引用文献の カテゴリ* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| A | JP 2002-515324 A (ブラッドフォード パーティク ル デザイン パブリック リミティド カンパニー) 2002. 05. 08, 段落【0011】 - 【0017】 & GB 9810559 A & US 6576262 A & WO 1999/059710 A1 | 1-21 |
| A | JP 11-503448 A (アストラ・アクチエボラーク) 1999. 03. 26, 第6頁下9行-第9頁2行 & WO 1996/032095 A1 & US 6221398 A | 1-21 |

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record.**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning these documents will not correct the image
problems checked, please do not report these problems to
the IFW Image Problem Mailbox.**